

## 新鮮凍結血漿の投与基準を検証する—実効性のあるトリガー値の提唱—

山本 晃士

キーワード：肝硬変，DIC，大量出血，止血不全，フィブリノゲン

## はじめに

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : 以下 FFP) は、さまざまな診療科において主に止血・出血予防目的に使用されているのが実情である。厚生労働省から出されている使用ガイドラインには FFP 投与のトリガー値が明記されているが、その数値も止血目的に使用することを念頭に置いた検査値である。しかし臨床現場では、その値を順守して使用されているケースは少なく、多くは「出血傾向があり、凝固検査値が正常範囲以下ならとにかく FFP を投与する」という考え方で使用されていると思われる。また、使用ガイドラインには「観血的処置時を除き、(出血に対する) FFP の予防的投与の意味はない」と謳われているにもかかわらず、単なる出血予防目的に FFP が使用されるケースは後を絶たない。実際の医学的効果 (止血効果) を確認 (実感) していないにもかかわらず、非常に安易に FFP が使用されていると感じている輸血部門関係者は私だけではないだろう。FFP 投与の実態を簡潔に表現するなら、「とりあえず投与」「でもしか投与」「言いわけ投与」というパターンになるのではないだろうか。血液製剤の中で FFP ほど不適切に使用されているものはないであろう。我が国では特にその傾向が強いようで、欧米諸国と比較してもその使用量は多い (図 1)<sup>1)</sup>。

このような現状に鑑み本稿では、現在の FFP 使用ガイドラインの投与トリガー値の妥当性について文献も参考にしながら検証し、新しい FFP 投与トリガー値を提唱するとともに、FFP の止血効果と医学的意義についても私見を述べてみたい。

## 1. 現在の FFP 投与トリガー値は見直すべきである

さて現在の使用指針では FFP の投与基準として

- ① PT > INR 2.0, もしくは < 30%
- ② APTT > 基準上限の 2 倍, もしくは < 25%
- ③ 低フィブリノゲン血症 (< 100mg/dl)

と謳っており、投与の対象となる病態 (局面) として、

肝障害、L-アスパラギナーゼ投与関連、DIC、大量輸血時、濃縮剤のない凝固因子欠乏症、ワーファリン効果の緊急補正、などが挙げられている。しかし、この投与基準に基づいて FFP が投与されているケースは非常に少なく、むしろ「出血傾向が認められ、凝固検査値が少しでも悪い場合」には FFP を投与する、というような使用例が多いと思われる。ひどい場合には凝固検査さえ行わず、止血剤代わりに FFP が投与されているケースも多々あるのではないだろうか。これらの背景には、「FFP には止血効果がある」という“迷信”がはびこっている現状のみならず、その使用指針が実情に則したのではなく、かつ、わかりにくい、という理由がありそうである。止血目的に FFP を使用する限り、その投与基準値も「どのくらい出血しやすい状態なのか?」ということがよくわかる数値であるべきなのである。そういった観点から現在の投与トリガー値をみても、③の低フィブリノゲン血症 (< 100mg/dl) はまだよいとしても、①と②にある PT, APTT 値というのはいかかなものであろうか。たとえば PT, APTT 値が 25~30% というのは凝固因子量が正常の 25~30% に減っているということを意味するわけではない。さらに言えば、FFP をどのくらい投与すればどの程度 PT, APTT 値がよくなるか、という問いに対する答えもない。たとえば「FFP5 単位 (450ml) の投与で凝固因子量は 20~30% 増加する」とされているが、「FFP5 単位の投与で PT, APTT 値がこれくらい改善する」とはどこにも書かれていないし、事実 FFP5 単位ほどの投与で PT, APTT 値が改善するケースは非常に少ない<sup>2)</sup>。そもそも PT, APTT 値を出血しやすさの程度 (言い換えれば止血力) を図る物差しとして使うこと自体に問題がある。PT, APTT 値というのはいくとも止血凝固異常の原因を調べるためにこそ有用な検査であり、(ワーファリンやヘパリンなど抗凝固薬の治療効果判定を除き) 定量的な指標として使うべきではない<sup>3)</sup>。表 1 に PT, APTT 値を評価基準として用いるべきケース (病態) を

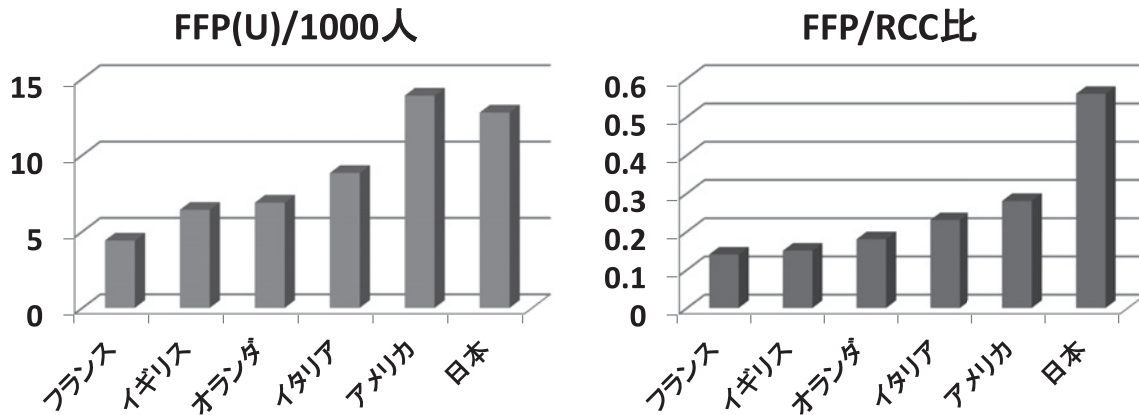


図1 各国における人口当たりのFFP使用量とFFP/RCC比

表1 PT, APTT 値を評価基準として用いるべき主なケース

➤ PT 値	➤ APTT 値
1. ワーファリン投与量の調節	1. ヘパリン投与量の調節
2. ビタミン K 欠乏の程度の評価	2. 血友病および von Willebrand 病の診断
3. 肝予備能の評価	3. 抗リン脂質抗体症候群における重症度の推定

表2 欧米のFFP使用指針

➤ FFP 投与のトリガー値	✓ 注意点
PT, APTT > 正常平均の 1.5 倍で 15ml/kg の FFP 投与 (米国)	1. 高度な低フィブリノゲン血症 (<100mg/dl) に対しては、クリオ製剤 (米国) もしくはフィブリノゲン製剤 (欧州)
➤ FFP の適応疾患	2. 肝障害には (おそらく) 無効
① DIC (急性で出血あり)	3. 出血予防効果はない
② 第 V 因子欠乏症	
③ TTP (血漿交換)	
④ 大量出血 (毎分 150ml 以上の出血) (3 時間で循環血液量の 50% 以上の出血)	

挙げた。文献上も、PT, APTT 値はどのくらい出血しやすい状態なのか、出血リスクがどの程度あるのか、を表す指標とはならず<sup>4)</sup>、出血を予測できる PT, APTT の cut off 値は不明である<sup>5)</sup>とする論調が多い。欧米の FFP 使用指針<sup>6)</sup>も表 2 に示すが、PT, APTT 値を基準とした FFP 投与指針は見直すべきとの意見が増えている<sup>7,8)</sup>。投与トリガー値として設定する以上は、止血力を直接反映する数値であるべきであると同時に、治療目標をも数値で表せることが重要であると考えられる。

## 2. 止血不全の指標となる検査値

“止血”という現象は「血が止まるか止まらないか」であり、「All or None」である。「3 割ほどの止血しか得られない」とか「7 割ほどの止血が得られた」とか言うべき類のものではなく、「止まったか(100%)、止まらないか(0%)」なのである。したがって、止血が可能となる凝固因子量の限界値(閾値)を理解する必要があるが、幸いなことにこれがきわめて単純である。実は

(血小板も含め)ほぼすべての凝固因子の止血可能限界値は正常の 20~25% であることがわかっている。ただし唯一フィブリノゲンだけは 40~50% (=100mg/dl) なのである<sup>9)</sup>。つまり、産生障害や消費亢進による凝固因子欠乏が起こった場合、フィブリノゲン値が真っ先に止血可能域を下回ることになる(図 2)。また、フィブリノゲンは血小板が機能(凝集・粘着)するためにも必要なタンパクであるので、止血が完了するために必須の因子である。特定な凝固因子のみが欠乏している先天性出血性疾患(血友病など)や抗凝固療法中の患者を除けば、フィブリノゲン値を止血不全状態の指標とすればよいことが、これでおわかりいただけるであろう。フィブリノゲン値は PT, APTT 値と違い、はっきり絶対値として表され、しかも生理的な止血可能限界値が 100mg/dl であることが明確となっている。繰り返すが、止血可能限界値として PT, APTT 値を用いることは無理である。フィブリノゲン値が止血可能限界値である 100mg/dl を切っても PT, APTT 値がそれほ

- ほぼすべての凝固因子は正常の20~25%あれば止血可能(予備量が多い)
  - ただし、唯一フィブリノゲンだけは40~50%(100mg/dl)が止血可能最低レベル
- ➔
- フィブリノゲンの止血可能閾値がもっとも高く、フィブリノゲン値の低下は止血不全に直結する
  - 凝固因子の中でフィブリノゲン値のみ、ルーチンで測定している理由!

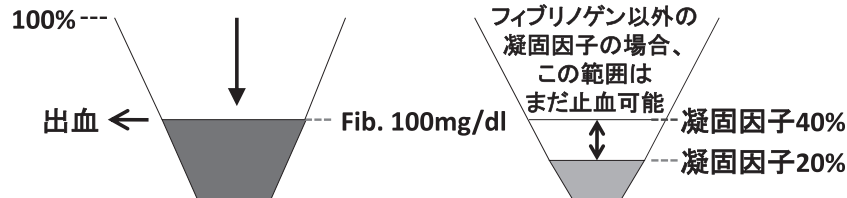


図2 凝固因子の止血可能最低レベル

表3 FFPの“新”使用指針

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 出血予防(観血的処置時)(注:必須ではない) <u>Fibrinogen 値&lt;100mg/dl</u></li> <li>1. 重篤な肝障害 (L-アスパラギナーゼ投与関連を含む)</li> <li>2. DIC(主として白血病)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 出血に対する治療 <u>Fibrinogen 値&lt;150mg/dl</u></li> <li>1. 大量出血・大量輸血による凝固障害</li> <li>2. 出血をとまなうDIC(主として産科)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 投与量: 12~15ml/kg</li> <li>例. 60kgの患者には… FFP-2を3パック or FFP-Apなら2パック</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 投与量: 30ml/kg</li> <li>FFP 20~25単位 (フィブリノゲンとして3~4g)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 相対的禁忌: 胸腹水および心不全患者</li> </ul>	

ど低下(延長)しないケースもあり、PT、APTT値だけをFFP投与のトリガー値とするのは適切でない。

### 3. 新しいFFP投与トリガー値の提唱

ではここで、FFPの新しい使用指針を提唱してみたい(表3)。上述したようにPT、APTT値を廃し、定量的かつ実効性のあるトリガー値としてフィブリノゲン値のみを採用する。

まず、出血予防を目的としたFFP投与には本来医学的意義がないが、重篤な肝障害(L-アスパラギナーゼ投与時を含む)やDIC患者(主として白血病などの造血器腫瘍に合併)における観血的処置時に限り、フィブリノゲン値の止血可能限界値である100mg/dlを下回っている場合には投与可としたい<sup>10)</sup>。臨床的経験から言って、このような内科的原因による低フィブリノゲン血症では(著明な線溶亢進を合併していない限り)自然

出血を起こすことは稀であり、FFP投与の必要はない。肝硬変患者では観血的処置時の出血予防ですら、FFP投与なしでよいとの意見もある(後述)。まして胸腹水の貯留しているような肝硬変患者の場合、相当な容量負荷となるFFP投与は避けるべきである。なお観血的処置時のFFP使用は可と言ったが、良好な止血を達成するには、血小板輸血や抗線溶剤の併用(DICでは注意)も考慮すべきである。高度な線溶亢進を合併した急性白血病患者では(フィブリン分解がどんどん進むので)、抗凝固療法に加えてFFP投与を行ったほうがよい場合もある。

さて、止血に直接影響するフィブリノゲン値であるが、止血目的でFFPを投与する場合のトリガー値はよく検討する必要がある。術中大量出血時や、著明な線溶亢進をとまなう産科DICの場合には、FFP投与トリガー値をフィブリノゲン値<100mg/dlにしてしまうと、

対処が遅れて危機的出血をまねきかねない。これらのケースでは凝固検査結果を待っている間(30~40分)にもどんどんフィブリノゲン値が低下していくと考えられ、実際に FFP を投与する時点でのフィブリノゲン値は、さらに低くなっていると予想されるからである。外科手術中の大量出血によって引き起こされる凝固障害では、フィブリノゲンが相当な勢いで枯渇していくと考えられ、FFP 投与トリガー値をフィブリノゲン値<150mg/dl くらいにしないと致命的な枯渇性凝固障害の進行を防げないであろう<sup>11)12)</sup>。また産科 DIC では、血中に著増したプラスミンがフィブリンだけでなくフィブリノゲン自体をもどんどん分解していくので、やはりフィブリノゲン値<150mg/dl くらいで FFP 投与を始めないと大量出血に至り、救命がむずかしくなる<sup>13)14)</sup>。

このように FFP 投与の適応となる疾患(病態)はごく限られたものと考えられるが<sup>15)</sup>、これは欧米の指針でも同様である(表2)。なお、使用指針としては投与トリガー値だけでなく、基本的な投与量も明記すべきと考え、欧米の指針も参考にして表3の中に示した。いずれの場合も極度に低下したフィブリノゲン値を止血可能域まで上げるには、すみやかに相当量の FFP を投与する必要があると考えられる<sup>7)15)</sup>。そして FFP 投与による到達目標値は、出血予防ではフィブリノゲン値>150mg/dl ほど、止血目的では>200~250mg/dl ほどとしたい。つまり止血目的での FFP の投与意義は「すべての凝固因子を補う」ことにはなく、「フィブリノゲンを補充する」ことにあると言える。しかし実際には、FFP 投与によって術中大量出血や産科 DIC の際のフィブリノゲン枯渇状態を改善し止血を達成するのは(手術現場で執刀医や麻酔科医が経験している通り)ほとんど不可能であり、あとで述べるような別の凝固因子補充治療が必要となる<sup>12)</sup>。

#### 4. FFP に止血効果はあるのか?

ほとんどの医師は「FFP には止血効果がある」と思って FFP を投与しているわけだが、本当にそうなのか考えてみたい。まず、「FFP 投与は凝固因子を補充しうる」という点に異論はないであろう。しかし、「FFP 投与は凝固因子濃度を上げられるか?」と言ったら、必ずしもそうではない。「5単位(450ml)の FFP 投与で凝固因子量を20~30%上げられる」と聞くと、いかにも止血能が上がるように思われるが、実際の止血にとって重要なのは凝固因子濃度であり、この点は FFP の止血効果を論ずる場合に大切なポイントとなる。確かに FFP は凝固因子を補充しうるが、同時に血漿量も増加させてしまう。つまり FFP の場合、凝固因子含有濃度としては高くはないわけで、その止血能上昇効果は非常に乏しいと言わざるを得ない。患者の凝固因子濃度を上

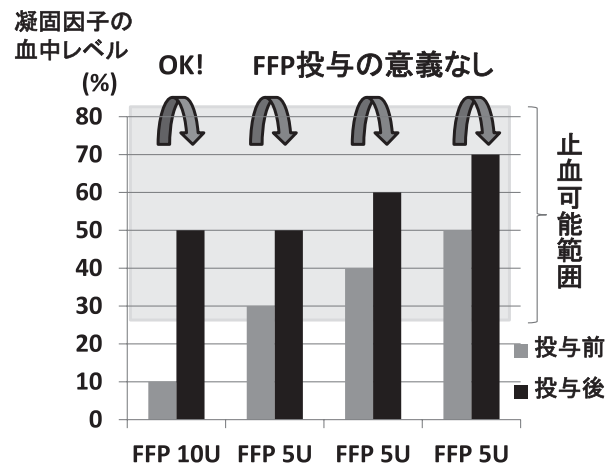


図3 FFP の凝固因子補充効果と止血能

げるには、凝固因子含有濃度の高い、つまり濃い(=濃縮された)製剤を投与するしかない、ということになる。

また、FFP に含まれる凝固因子量(濃度)は献血ドナーに依存するので、製剤バッグによって2倍近い差があることも忘れてはならない(フィブリノゲン値を例にとると180~360mg/dlもの開き)。つまり実際には「FFP 投与でどれくらいの凝固因子を補充できるのか、定かではない」のである。

さらに重要な点は、「凝固因子濃度の上昇=良好な止血の達成」とは言えないということである。なぜなら凝固因子濃度を上げて止血を改善させるためには、止血可能域を下回っている状態から、止血可能域を上回る状態まで凝固因子濃度を一気に上げる必要があり、ただ単に凝固因子濃度をいくらか上げて止血がよくなるとは限らない。具体的な例を図3に示す。FFP 投与で止血が改善するのは、左端の場合のように、凝固因子濃度を大幅に(30~40%ほど)上げて止血可能域にもっていけるようなケースであり、そのためには少なくとも10単位以上(1,000ml以上)の FFP 投与が必要になると考えられる<sup>15)</sup>。しかし実際に FFP が投与されているケースの多くは、図3の中の左端を除く他の3つのような場合であり、このような FFP 投与では凝固因子濃度はいくらか上昇するものの、止血改善効果はないことになる。手術中の出血時に投与されている FFP も、実際にはほとんど止血改善効果を発揮していないと考えられる。

実は文献的にも「FFP にはっきりとした止血効果・出血予防効果がある」とするエビデンスはなく、むしろ否定的である<sup>16)</sup>。実際に止血効果としてきちんとしたエビデンスがあるのは、すべて血漿分画製剤(第 VIII, IX 因子製剤, プロトロンビン複合体製剤, 第 XIII 因子製剤, フィブリノゲン濃縮製剤など)についてである。

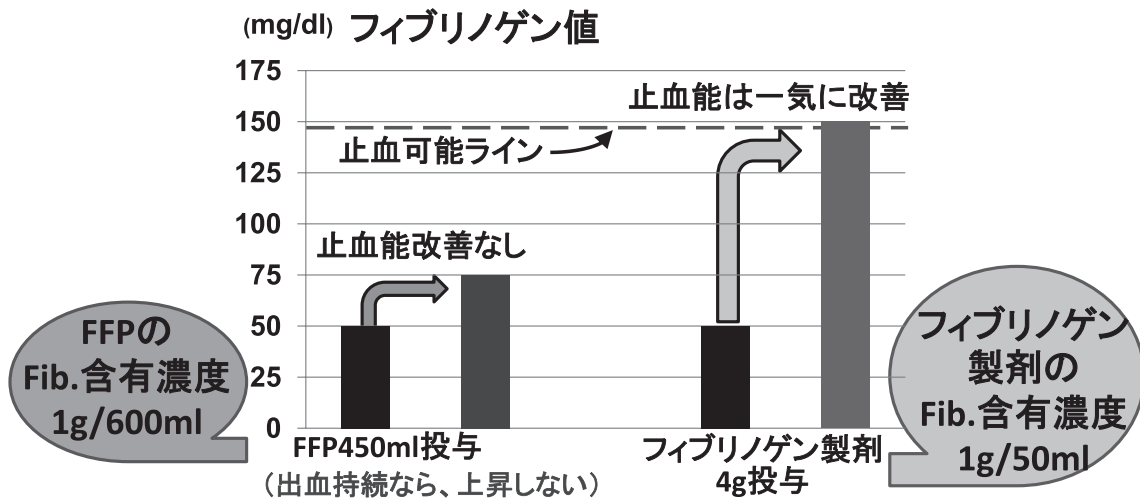


図4 フィブリノゲン枯渇状態に対する治療効果

外傷患者を含む、比較的重篤な凝固能が低下している患者の予後改善にも、FFPは無効であると報告されている<sup>17)18)</sup>。内科的な病態でもっともFFPの使用頻度の高い肝障害(肝硬変)患者においても、FFP投与で止血能が上昇するとか、観血的処置時の出血予防にFFP投与が有効であるというエビデンスはない<sup>19)</sup>。むしろ、肝硬変患者には(PT延長は見られるもののトロンビン生成能は正常か上昇しており<sup>20)</sup>凝固障害はないのでFFP投与は不要、肝硬変患者の出血予防にFFP投与は無効、とする論調が多い<sup>21)22)</sup>。なお次項でも述べるが、産科DICや術中大量出血の患者においてもFFPによる止血改善はほとんど認められず、その投与効果に期待するのはむしろ危険であるとさえ言える。

以上のように、そもそもFFPには(ほとんどの場合)止血改善効果はなく、出血予防や止血目的でのFFP投与に医学的意義はないと考えられる。ではFFPがなくても輸血治療は困らないのか? 実際には「濃縮製剤のない凝固因子欠乏症(主として第V因子欠乏症)」や「血漿交換療法」の場合には、どうしてもFFPが必要であり、ないと困る製剤ではある。

##### 5. FFP以外の凝固因子補充療法

FFPに止血効果が乏しいとすると、凝固因子を補充して止血を達成するためにはどのような輸血治療を行えばよいのか? それを考えるには凝固カスケードを思い浮かべてみればよい。凝固活性化反応はさまざまな凝固因子が関与する増幅反応であり、複数の凝固因子が7~8割がた減ってもなんとかトロンビン生成までは至ると考えられる。しかし、止血栓ができるために必要な最終段階の基質はフィブリノゲンであるので、フィブリノゲン値が止血を左右する最重要因子となるわけである。表3に挙げたようなFFP投与が必要とさ

れる病態では、実はフィブリノゲンさえ十分量を迅速に補充できれば止血が達成されるはずで、いったん止血できてしまえばそれ以上の凝固因子補充は不要となる。もちろんトロンビンさえできないほどに高度な凝固因子欠乏に至る患者(重度外傷患者や術中大量出血患者)も稀には存在するわけであり、その場合にはFFPも必要となるが、フィブリノゲン値が止血可能域を上回って初めてFFP投与が止血にとって有効となる。すなわち、まずもってフィブリノゲンを迅速補充できるかどうかで止血を左右することになる。

すでに述べたように肝硬変患者では、たとえPT、APTT<30%であっても凝固能自体はそれほど低下しておらず、FFP投与の対象とはならない。もし臨床的に出血傾向を呈しているとすれば、肝硬変にしばしば合併する線溶亢進(肝臓でのt-PA不活化が遅れる? <sup>23)</sup>)のためであると思われる<sup>24)</sup>。したがって止血目的での凝固因子補充の対象となるのは、表3に示す中でDIC患者と大量出血患者ということになる。

通常のDICで活動性の出血を呈する患者は、フィブリノゲン値が<100~150mg/dlであり、ある程度の線溶亢進をともなっていることが多い。この場合、止血を達成するためには、抗凝固療法とともにフィブリノゲン(および血小板)を十分に補充してやればいいわけで、患者の容量負荷を軽くする意味でもFFPよりフィブリノゲン濃縮製剤が適している。特に産科DICでは(前述したように)著明な線溶亢進を合併していてフィブリノゲン値が極度に低下していくので、すみやかに高濃度のフィブリノゲンを補充しないと生命にかかわる大出血に至る。保険適応はないものの、フィブリノゲン濃縮製剤はFFPに比べきわめて安全性が高い上に、FFPのおよそ12倍の濃度でフィブリノゲンを含有している。フィブリノゲン4g(=200ml:FFP換算で約25

単位)の投与で血中フィブリノゲン値は100mg/dlほど上昇するので、枯渇していたフィブリノゲン値は一気に止血可能域を超える(図4)。

術中大量出血患者(3,000~4,000ml以上の出血)の場合も同様で、循環血液量の維持もかねてFFP投与も行うが、それによる止血の改善までは期待できず<sup>25)</sup>、やはりフィブリノゲン濃縮製剤を投与しない限り良好な止血は得られない<sup>26)</sup>。現状ではフィブリノゲン濃縮製剤が入手困難なため、FFPを約10倍に濃縮したクリオ製剤を使用している病院もある。クリオ製剤はフィブリノゲン含有濃度が高く、凝固障害による止血の改善には有効であるが、FFP使用量としては大量となり、感染症リスクの増加や医療費高騰などの問題がある。繰り返すが、欧米の周術期輸血ガイドラインにはフィブリノゲン濃縮製剤、クリオ製剤ともにその使用が明記され<sup>6)27)</sup>、大量出血時の凝固障害における止血の有効性は確立されている<sup>28)~30)</sup>にもかかわらず、我が国では入手・使用ともに困難である。詳細は拙著<sup>12)</sup>を参照されたい。

## おわりに

以上述べてきたように、止血目的での現在のFFP投与トリガー値は適切でないだけでなく、そもそもFFPに止血効果はほとんど期待できない。しかもFFP投与による副作用・弊害は多く、①重篤なアレルギー反応、②容量負荷による肺うっ血~肺水腫、③TRALI(輸血関連急性肺障害)の発症リスクの増加、などに注意喚起がなされている。しかし現状では(先進国で唯一日本だけが)、止血目的での凝固因子補充治療としてFFPしか使うことができないため、フィブリノゲン値をトリガー値とする新しいFFP使用指針を提唱した。フィブリノゲン値は絶対値として表され、しかも生理的な止血可能域が $>100\text{mg/dl}$ 、外科的に止血不良をきたす閾値が $<150\text{mg/dl}$ と、ほぼ明確に規定されるので、誰にでも理解しやすく実効性のあるトリガー値となる。しかし実際には、フィブリノゲン値が $100\sim 150\text{mg/dl}$ 未満となるような臨床局面は非常に少なく、医学的意義のあるFFP投与はもっと制限されるべきと考える。その一方で、TTPや自己免疫疾患、移植医療など、血漿交換を必要とする病態は増加しており、今後FFPの使用用途として方向性を転換していく必要があると思われる。FFPの効用、限界、弊害などについて輸血部スタッフがきちんと理解して臨床サイドへ発信し、より適切なFFP使用を推進していくことが、血液資源の有効利用だけでなく患者の利益にもつながると確信する。

## 文 献

- Wallis JP, Dzik S: Is fresh frozen plasma overtransfused in the United States? *Transfusion*, 44: 1674—1675, 2004.
- Holland LL, Foster TM, Marlar RA, et al: Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion*, 45: 1234—1235, 2005.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al: Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 14: R52, 2010.
- Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, et al: The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 26: 141—148, 2007.
- Segal JB, Dzik WH: Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*, 45: 1413—1425, 2005.
- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126: 11—28, 2004.
- Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*, 125: 69—73, 2004.
- Appadu BL: Prolongation of prothrombin time in the critically ill: Is it time for decisive action? *Crit Care Med*, 38: 2065—2066, 2010.
- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*, 81: 360—365, 1995.
- Mueller MM, Bomke B, Seifried E: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res*, 107: S9—S17, 2002.
- 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他: 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討—。日本輸血・細胞治療学会誌, 56: 36—42, 2010.
- 山本晃士: 術中大量出血時の輸血療法。図解臨床輸血ガイド, 2011, 118—132.
- 小林隆夫: 産科領域の大量出血と輸血療法。医学のあゆみ「周術期輸血医療 UPDATE」, 224: 221—226, 2008.
- 板倉敦夫: 産科領域の輸血療法。図解臨床輸血ガイド, 2011, 105—117.

- 15) 安村 敏 : FFP 輸血の適応と注意点. 図解臨床輸血ガイド, 2011, 28—43.
- 16) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139—152, 2004.
- 17) Dara SI, Rana R, Afessa B, et al: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med*, 33: 2667—2671, 2005.
- 18) Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al: Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*, 248: 578—584, 2008.
- 19) Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M: Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med (Epub)*, Feb 5, 2011.
- 20) Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, et al: Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol*, 52: 355—361, 2010.
- 21) Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*, 44: 1039—1046, 2006.
- 22) Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM: Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med*, 5: 7—12, 2010.
- 23) Leiper K, Croll A, Booth NA, et al: Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and activator-inhibitor complex in liver disease. *J Clin Pathol*, 47: 214—217, 1994.
- 24) Ferro D, Celestini A, Violoi F: Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis*, 13: 21—31, 2009.
- 25) Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, et al: The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. *Anaesthesia*, 59: 550—558, 2004.
- 26) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.
- 27) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. An update report by the American Society for Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. *Anesthesiology*, 105: 198—208, 2006.
- 28) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*, 94: 221—226, 2008.
- 29) Sørensen B, Bevan D: A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol*, 149: 834—843, 2010.
- 30) Rahe-Meyer N, Sørensen B: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost*, 9: 1—5, 2011.

## CLINICALLY EFFECTIVE TRIGGER LEVELS FOR TRANSFUSION OF FRESH FROZEN PLASMA

*Koji Yamamoto*

Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

### **Keywords:**

liver cirrhosis, DIC, massive hemorrhage, impaired hemostasis, fibrinogen